

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-121547

(P2000-121547A)

(43) 公開日 平成12年4月28日 (2000. 4. 28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
G 0 1 N 21/03		G 0 1 N 21/03	Z 2 G 0 5 7
21/05		21/05	2 G 0 5 9
21/33		21/33	
27/447		27/28	3 2 1
27/28	3 2 1	27/26	3 3 1 J
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 7 頁)			

(21) 出願番号 特願平10-291618  
 (22) 出願日 平成10年10月14日 (1998. 10. 14)

(71) 出願人 000001993  
 株式会社島津製作所  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 (72) 発明者 西本 尚弘  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 株式会社島津製作所三条工場内  
 (72) 発明者 叶井 正樹  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 株式会社島津製作所三条工場内  
 (74) 代理人 100085464  
 弁理士 野口 繁雄

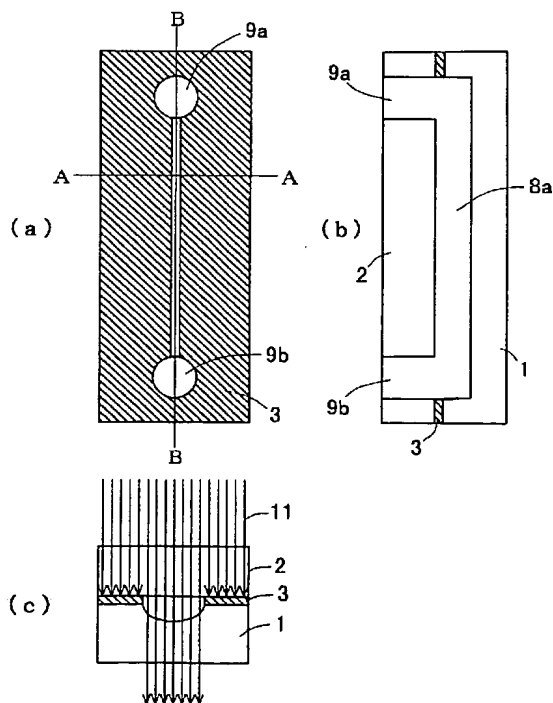
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 検出計セル

(57) 【要約】

【課題】 検出計セルの検出感度を高める。

【解決手段】 ガラス基板1、2が貼り合わされ、その貼り合わされた面のガラス基板1側には微小な流路溝8が形成され、流路溝8の一端には試料導入口9a、他端には試料排出口9bがそれぞれガラス基板2を貫通して設けられている。貼り合わされた面のガラス基板1上には流路溝8以外の部分で検出光11を遮るために遮光膜が形成されてスリット3を構成している。流路溝8の一部8aが測定室8aであり、微小な流路溝8の一部を測定室8aとして使用するため、十分に微小な体積の測定室を実現できる。また、スリット3の遮光膜に当たった光はその遮光膜によって遮られて検出器に入射しなくなり、検出感度が向上する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 透明板状部材の内部に形成された微小断面面積の流路を備え、その流路の少なくとも一部を測定室としてそこに検出光が照射されるようになっている検出計セルであり、かつ検出光照射方向からみて前記流路の両側で、少なくとも前記測定室の領域には前記検出光に対する遮光膜が形成されていることを特徴とする検出計セル。

【請求項2】 この検出計セルが形成されている透明板状部材には、前記流路に液体試料を導入する試料導入口と、前記流路を通過した液体試料を排出する試料排出口が設けられている請求項1に記載の検出計セル。

【請求項3】 この検出計セルが形成されている透明板状部材には、その内部に分析流路とその分析流路に交差するサンプル流路が形成され、その透明板状部材の一表面の分析流路及びサンプル流路に対応する位置に分析流路又はサンプル流路に達する穴が形成されており、前記分析流路の少なくとも一部が前記測定室となっている請求項1に記載の検出計セル。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、紫外あるいは可視領域の光線の吸収を測定する検出計セルであって、微量の液体試料中の成分を検出するのに適する検出計セルに関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】このような検出計セルは、分析化学の分野、例えば環境分析、臨床、医薬品などの分野において、極微量成分を正確に、かつ迅速に分析する手法として、例えばキャピラリー電気泳動（CE）、液体クロマトグラフィー（LC）又はフローインジェクション分析（FIA）等の検出計として利用されている。それらの分析計で用いられる検出計セルは、通常、分析対象となる液体試料を導入するための試料導入口、液体試料の流路及びその流路を通過した液体試料を排出する試料排出口を備え、その流路中に液体試料と紫外あるいは可視領域の検出光との相互作用領域となる試料室を有し、上に示したような分析手法に用いられる分析カラムの出口に接続されて使用される。その測定室となる流路部分には検出光が照射され、検出光は試料室に存在する液体試料を透過した後、測定光学系により検出される。

【0003】近年、取扱いが煩雑なガラスキャピラリーに代わって、分析の高速化、装置の小型化が期待できる形態として、D. J. Harrison et al. / Science, Vol. 261, p. 895-897 (1993) に示されているように、2枚の基板を接合して形成されたキャピラリー電気泳動に用いるチップ（マイクロチップ）が提案されている。そのマイクロチップは、ガラス基板を材料とした電気泳動部材上に液体試料を導入するための流路と、液体試料を分離するための流路を半導体製造技術を基盤とするマイクロマ

シニング技術を用いて形成されたものである。マイクロチップを用いた電気泳動装置は、従来のキャピラリー電気泳動装置と比較して、高速分析が可能、溶媒消費量が極めて少ない、必要とするサンプルが極微量、装置の小型化が可能などの利点を有する。これの特徴は、上に述べた分析化学の分野において、従来の分析装置では実現が困難であった現場（オンサイドやベッドサイド）分析を可能とするものとして、またDNA分析などの分野に対しては、高速分析の視点からスクリーニングに有利なものとして有望視されている。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】キャピラリー電気泳動装置で使用されている検出計セルは、試料を分離するガラスキャピラリーに比べて一般的に測定室の容積が大きく、極微量成分を分析する場合、キャピラリー電気泳動法の有する分離能力を生かせないことが多々あった。これは、測定室の体積が大きいため、分離した微量成分の再混合や媒体中への拡散が生じるからである。

【0005】この問題に対して、例えば Analytical Chemistry, Vol. 63, p. 2835 (1991) に記載されているように、測定室の容積を低減した小型セルを用いたレーザー励起蛍光検出器の試みがなされている。図1はそのレーザー励起蛍光検出器を示したものである。キャピラリーCの出口端がセルDに挿入され、レーザー装置AからのレーザービームがレンズBで集光されてキャピラリーCから出た試料液に照射される。セルD内で試料液から発生した蛍光は、対物レンズEにより集光され、ピンホールFを経てフィルタCで励起光成分が除去され、蛍光成分のみが光電子増倍管Hに入射して検出される。Iはデータ処理用のコンピュータである。

【0006】しかし、このレーザー励起蛍光検出器も、測定体積を小さくする努力がなされているものの、セルDの内径はキャピラリーCの内径に比べてキャピラリーCの肉厚分は大きくならざるを得ず、十分に小型化できないため、分解能と精度の面で改善の余地を残している。一方、分離キャピラリーカラム自体を検出セルとして利用する方式も研究されている。この場合、分析に必要な試料体積及び試料室の容積は極めて小さくできるが、光路長が短い、検出に寄与しない光が迷光として検出器に入射してしまうなどの理由で、検出感度が不足することが問題となっている。

【0007】そこで、本発明はキャピラリー電気泳動装置を初め、上に述べたような分析手法の検出計セルとして利用することができ、又はマイクロチップの検出部としても利用することのできる検出計セルであって、検出感度を高めたものを提供することを目的とするものである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明では、検出計セルの測定室の体積が各種分離分析手段の分離能力を損なわ

ない程度、すなわち流路断面積が分離キャピラリーカラムと同程度なものとし、しかも検出光のうち検出対象である液体試料と相互作用しない光が迷光として検出器に入射するのを抑えることにより検出感度を改善したものである。すなわち、本発明の検出計セルは、透明板状部材の内部に形成された微小断面積の流路を備え、その流路の少なくとも一部を測定室としてそこに検出光が照射されるようになっている検出計セルであり、かつ検出光照射方向からみて前記流路の両側で、少なくとも前記測定室の領域には前記検出光に対する遮光膜が形成されているものである。本発明では、検出光のうち、液体試料を透過しない迷光は検出器に入射せず、試料との相互作用をした光、例えば試料に対応した波長が吸収された光のみを信号として検出するため、検出感度が向上する。

#### 【0009】

【実施の形態】この検出計セルは、基板の透明板状部材に検出計セルのみを形成して各種の分析装置の検出器として適用できるようにすることができる。その場合、この検出計セルが形成されている透明板状部材には、測定室を構成する流路に液体試料を導入する試料導入口と、その流路を通過した液体試料を排出する試料排出口が設けられる。また、この検出計セルは、上に示したマイクロチップの検出部としても適用することができる。その場合には、この検出計セルが形成されている透明板状部材には、その内部に分析流路とその分析流路に交差するサンプル流路が形成され、その透明板状部材の一表面の分析流路及びサンプル流路に対応する位置に分析流路又はサンプル流路に達する穴が形成されており、その分析流路の少なくとも一部がこの検出計セルの測定室となる。

【0010】検出計セルが形成されている透明板状部材の素材としては、石英やパイレックスなどのガラス板の他、樹脂板も使用することができる。遮光膜としては、Si（シリコン）薄膜のほか、Cr（クロム）などの金属薄膜や、ポリイミドなどの有機樹脂膜など、検出光に対し、吸収係数の大きい膜であれば使用することができる。

#### 【0011】

【実施例】図2は一実施例を表したものであり、(a)はその上面図、(b)はそのB-B線位置での断面図、(c)は(a)のA-A線位置での中央部を拡大して示す断面図である。石英にてなるガラス基板1、2が貼り合わされ、その貼り合わされた面のガラス基板1側には数100 $\mu$ m以下の幅と深さをもつ液体試料用流路用の微小な流路溝8が形成されている。流路溝8の一端には試料導入口9aがガラス基板2を貫通して設けられ、流路溝8の他端には試料排出口9bがガラス基板2を貫通して設けられている。

【0012】ガラス基板1と2の貼合わせ面には、ガラス基板1上に流路溝8の流路以外の部分で紫外あるいは

可視領域の検出光11を遮るために遮光膜が形成されており、その遮光膜により、流路溝8のみを検出光が透過するスリット3を構成している。スリット3を構成する遮光膜として、ここではSi薄膜を用いる。両基板1、2は、接合すべき面を向かい合わせて密着させ、後に図3に示す方法により、フッ酸溶液による接合で気密に接合することにより、流路溝8を形成している。

【0013】流路溝8の一部8aは検出光を照射し、吸光度を測定する測定室8aであり、微小な流路溝8の一部を測定室8aとして使用するため、十分に微小な体積の測定室を実現できる。また、検出光11を検出計セルに入射させた場合、流路溝8の一部である測定室8aのみを検出光11が透過し、スリット3の遮光膜に当たった光はその遮光膜によって遮られるため、従来に比べて迷光が検出器に入射するのを減少させることができ、検出感度が向上する。

【0014】次に、この実施例の検出計セルを作成する方法を図3により説明する。

(a) まず、石英製ガラス基板1を洗浄した後、薄膜形成装置、例えばスパッタ成膜装置にてエッチング保護膜5としてSi膜を3000Åの厚さに成膜し、さらにその上にエッチング保護膜5をパターニングするためのフォトレジスト6として、例えばAZ4620を3000rpmの回転速度で40秒間スピコートする。この時、レジスト6の厚さは、約7 $\mu$ mとなる。使用するフォトレジストの材質や厚みは特に限定されるものではなく、後のエッチング工程に耐える材質や厚みであればよい。また、エッチング保護膜5の材料及び厚さも特に限定されるものではなく、後の基板エッチング工程に耐える材質及び厚みであればよい。なお、ここではエッチング保護膜5が遮光膜を兼ねるように、Si膜を使用している。

【0015】(b) 次に、フォトマスク7を用いてフォトレジスト6を露光し、その後、現像する。フォトレジスト6の露光は、一般に半導体製造に用いられているアライナを用いて行うことができる。現像液は用いるフォトレジストを現像するために使用できるものであれば特に限定されるものではない。

【0016】(c) 次に、SF<sub>6</sub>ガス中での高周波プラズマを用いたドライエッチングにより、エッチング保護膜5をパターニングする。ここでもエッチングガスは特に限定されるものではなく、Siが問題なくエッチングされるガスであればよい。

【0017】(d) パターニングされたエッチング保護膜5及びフォトレジスト6をマスクとして、基板1を例えば46%フッ酸水溶液にてエッチングして、試料用流路溝8を形成する。ここでも基板1のエッチング液は特に限定されるものではなく、石英ガラスがエッチングできる溶液であればよい。

【0018】(e) フォトレジスト6を除去した後、エ

ッチング保護膜5のSi膜の表面を酸化して、Si膜の表面にシリコン酸化膜を形成する。

(f) 一方、ガラス基板2に対しては、(f)に示したように、例えばサンドブラスト法などの加工方法により、試料導入口9a、液体排出口9bのための貫通孔を形成しておく。

【0019】(g)最後に、流路溝8、エッチング保護膜5を兼ねた遮光膜によるスリット3を形成したガラス基板1と、貫通孔9a、9bを形成したガラス基板2を重ね合わせ、例えば1%のフッ酸水溶液を界面に介在させ、必要に応じて1MPa程度の加重を印加しつつ、室温で24時間放棄することにより、ガラス基板1と2を接着させて検出計セルを形成する。なお、工程(d)におけるガラス基板1のエッチングをドライエッチングで行ってもよい。

【0020】図4に、この実施例の検出計セルを用いた光学測定装置の例を示す。21は紫外可視光源であり、光源ランプとしての重水素ランプ及びタングステンランプと、そのいずれかのランプからの光を選択して取り出す光学系と、選択された光源光から所定の波長の光を選択する分光器とが内蔵されている。22は光検出器であり、検出計セル20の測定室部分を透過した光を検出するものであり、光検出素子としてのフォトダイオードアレイ検出器と、検出計セル20の測定室部分を透過してきた光源21からの検出光をそのフォトダイオードアレイ検出器に導く測定光学系とを備えている。このような光源21や光検出器22は、いずれも紫外可視測定分野で一般的に用いられているものである。

【0021】23はステージであり、そのステージ23には検出計セル20を位置決めできる凹部24が設けられている。検出計セル20をこの凹部24に挿入することにより、ステージ23に形成された入口流路25と検出計セルの試料導入口26とが密着でき、ステージ23に形成された出口流路27と検出計セルの試料排出口28とが密着できるようになっている。これにより、ステージ23の凹部24に検出計セル20をセットするだけで光学測定が可能になる。

【0022】図2の実施例では流路部分を除く全ての面に遮光膜が形成されているが、図5に示すようにガラス基板1の測定室部分の流路両側のみに部分的に遮光膜を形成して、測定室部分にのみスリット3を形成するようにしてもよい。この場合、ガラス基板1の表面の一部のみに形成された遮光膜が基板1、2の接合の妨げとならないように、図5(b)に示すように、ガラス基板1の遮光膜形成部分にエッチングにより凹部を形成し、その凹部に遮光膜を形成するのが好ましい。

【0023】他の例としては、スリット3用の遮光膜を基板1、2の接合面ではなく、図6(a)又は(b)に示すように、基板2又は1の外側に位置するように、表側あるいは裏側のガラス面に形成してもよい。

【0024】図7は本発明をマイクロチップ電気泳動装置に適用した実施例を示したものである。一対の透明ガラス基板31、32からなり、一方の基板32の表面に互いに交差するサンプル流路34と分析流路35が形成され、分析流路35のうち、検出部の流路35の両側にスリット3を構成する遮光膜が形成されている。他方の基板31にはサンプル流路34及び分析流路35の両端に対応する位置にリザーバ33を貫通穴として設けられている。この基板31、32は、(c)に示すように、流路34、35及びスリット3の遮光膜が内側にくるように重ねて張り合わされて、マイクロチップが形成されている。この実施例のマイクロチップも、図3の製造プロセスと同じプロセスに従って製作することができる。スリット3の遮光膜は、図5のように基板32に凹部を形成してその中に形成するのが、好ましい。また、基板32の流路が形成された表面でその流路を除く表面全面にスリット3用の遮光膜を形成してもよく、図6のように基板31又は32の外側の表面に形成してもよい。

【0025】このマイクロチップを使用するときは、いずれかのリザーバ33から泳動バッファをサンプル流路34及び分析流路35中に注入する。その後、サンプル流路34の一方の端のリザーバ33にサンプルを注入した後、各リザーバ33にそれぞれ電極を差し込むか、又は予め各リザーバ33に形成された電極を用いて、サンプル流路34の両端に所定時間だけ所定の高電圧を印加し、これによりサンプルをサンプル流路34と分析流路35の交差部6に導く。次に、分析流路35の両端に泳動のための所定の電圧を印加し、交差部6に存在するサンプルを分析流路35内に導き、分離させる。分析流路35の検出部の位置にスリット3をもつこの発明の検出計セルを配置しておくことにより、分離成分の検出を行なう。

#### 【0026】

【発明の効果】本発明の検出計セルでは、フォトファブリケーション技術にて高精度に形成した幅と深さをもつ微小な流路断面積で、分離キャピラリーカラムと同程度の断面積の流路を測定室として使用することができるため、各種の分離分析手段の分離能力を損なわない程度に微小な体積の測定室を実現できる。そして測定室の液体試料を透過する以外の入射光を遮る遮光膜によるスリットを設けているので、検出器に入射する迷光が低減でき、従来に比べて検出感度が向上する。一例として、図2に示した検出計セルでSi膜の遮光膜からなるスリット3を設けた実施例の場合と、そのスリットを設けなかった場合を比較して図8に示す。タイプ1は実施例のものであり、タイプ2は遮光膜のスリットを設けなかったものである。実施例による場合は試料(ウラシル)の濃度が増加するにつれて吸光度が直線的に増加しており、しかもスリットを設けなかった場合に比べて吸光度が大きく、検出感度が向上している。これはスリット3を設

けることにより、迷光が検出器に入射するのが抑えられたためである。さらに、本発明の検出計セルは、半導体製造技術を用いて製作することができるため、検出計セル全体が小型、高精度に加工することができ、さらに複数の検出計セルを一括して生産することも可能であるため、コストダウンにも寄与する。

【図面の簡単な説明】

【図1】従来のレーザ励起蛍光検出器を示す概略構成図である。

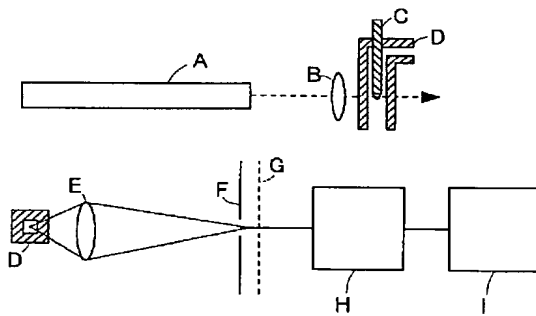
【図2】一実施例を示す図であり、(a)は上面図、(b)はそのB-B線位置での断面図、(c)は(a)のA-A線位置での中央部を拡大して示す断面図である。

【図3】図2の実施例の検出計セルを作成する方法をしめす工程断面図である。

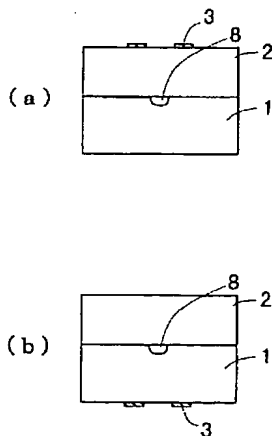
【図4】図2の実施例の検出計セルを用いた光学測定装置の例を示す概略断面図である。

【図5】他の実施例を示す図であり、(a)は上面図、(b)はそのD-D線位置での断面図である。

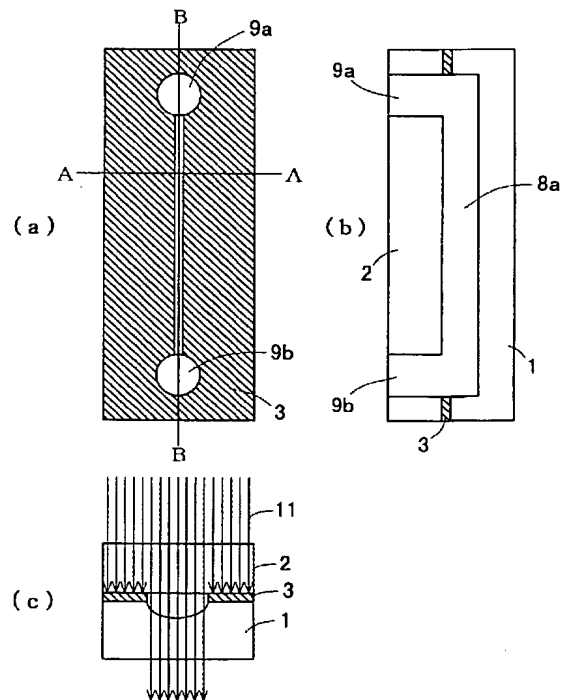
【図1】



【図6】



【図2】

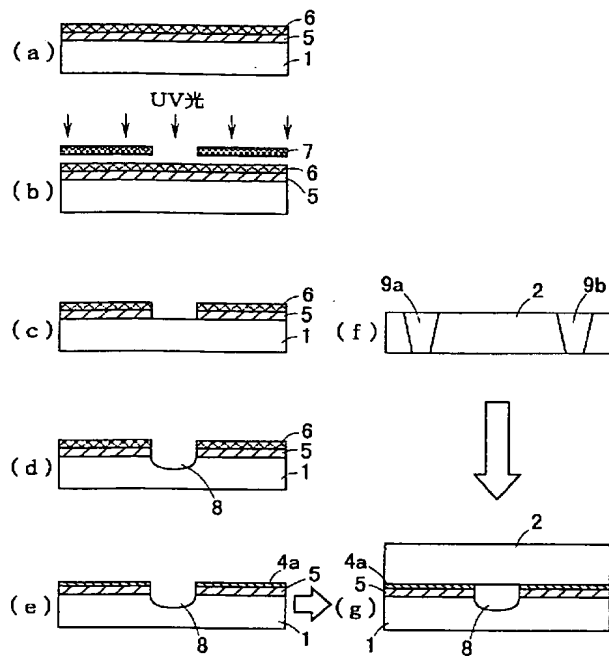


【図8】一実施例の検出計セルと従来の検出計セルとで検出感度を比較して示す図である。

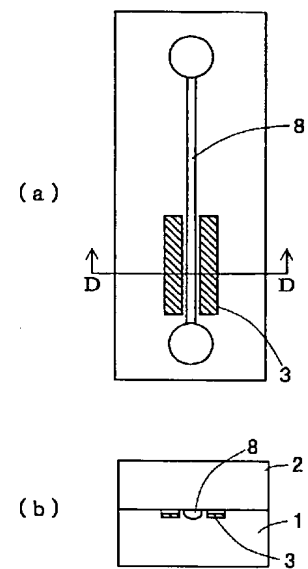
【符号の説明】

- 1, 2 ガラス基板
- 3 スリット
- 8 流路溝
- 8 a 測定室
- 9 a 試料導入口
- 9 b 試料排出口
- 11 検出光

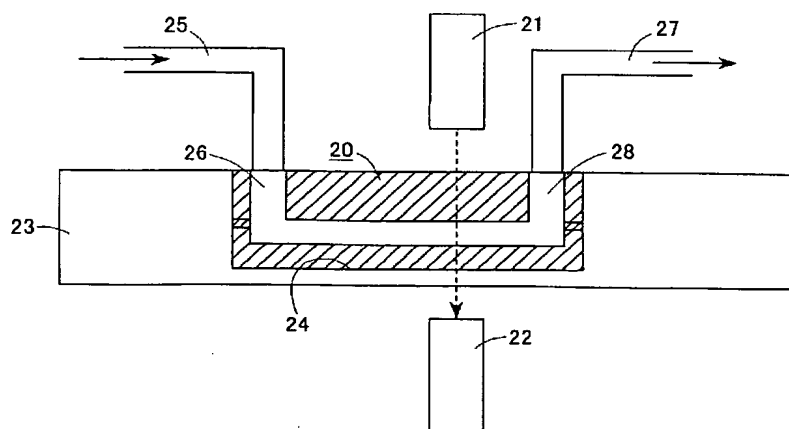
【図3】



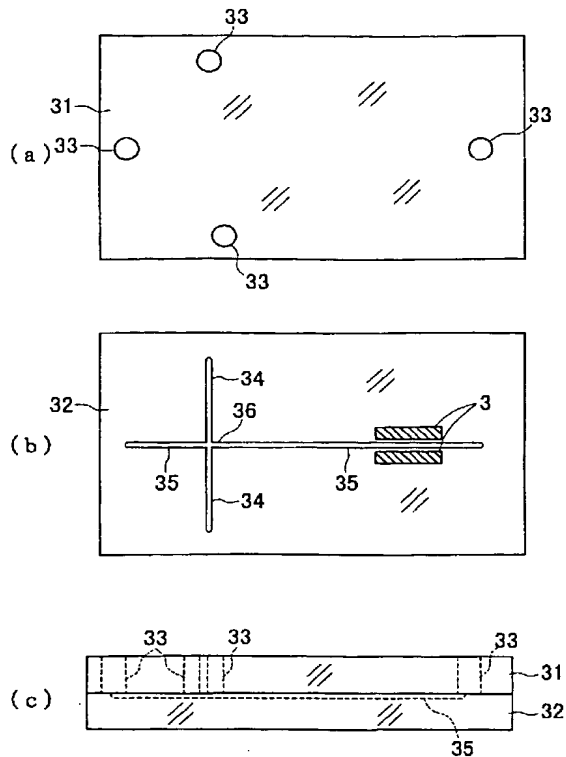
【図5】



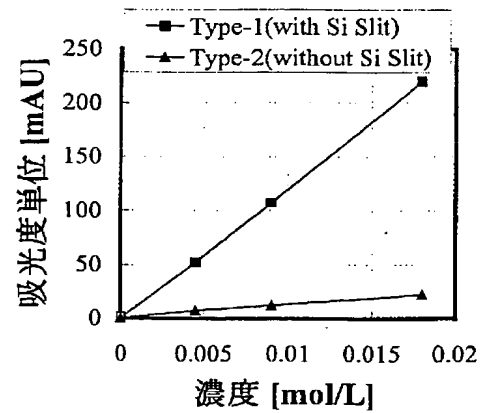
【図4】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 荒井 昭博  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 株式会社島津製作所三条工場内  
 (72)発明者 中西 博昭  
 京都府京都市中京区西ノ京桑原町1番地  
 株式会社島津製作所三条工場内

Fターム(参考) 2G057 AA01 AA04 AB01 AB03 AB04  
 AB06 AC01 BA01 BB02 BB04  
 BB07 BD04 CA07 DA04 DC07  
 GA06  
 2G059 AA01 BB04 CC12 CC16 DD12  
 EE01 EE07 FF10 GG01 HH02  
 HH03 JJ02 JJ11 JJ21 KK04  
 LL04

Japanese Patent Laid-Open No. 2000-121547 (published on April 28, 2000)

Japanese Patent Laid-Open No. 2000-121547 discloses a detector cell comprising glass substrates 1 and 2 which are aligned with each other. In the surface of the glass substrate 1 facing the glass substrate 2, a fine passage groove 8 is formed by etching. One end of the fine passage groove 8 is communicated with a sample inlet 9a which passes through the glass substrate 2, and the other end of the fine passage groove 8 is communicated with a sample outlet 9b. A part of the fine passage groove 8 formed in the glass substrate 1 is used as a measuring chamber 8a. The part of the fine groove 8 used as the measuring chamber 8a is irradiated with ultraviolet rays to measure the quantity of ultraviolet absorbed into a sample injected into the fine passage groove 8. In order to enhance the sensitivity of measurement, a shading film 3 (a shading film 3 prepared by oxidizing an etching protective film) is formed on the surface of the glass substrate 1 except for the fine passage groove 8, to allow the permeation of ultraviolet only in the part of the fine passage groove 8 to prevent stray light (excessive light with which the sample has not been irradiated) from entering the detector.